

BEST AVAILABLE COPY

PCT/EP200 4 / 0.11.667



14 OKT 2004	
REC'D 23 NOV 2004	
WIPO	PCT

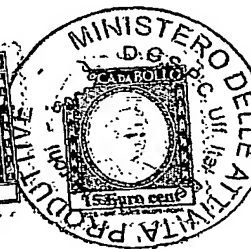
EP04/11667

# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



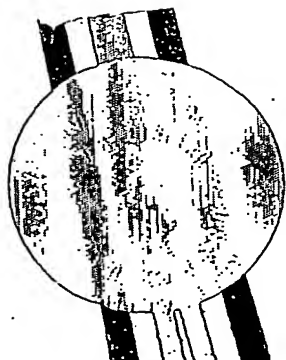
Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N.MI 2003 A 002020 depositata il 17.10.2003

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li.....2.0.SET.2004

IL FUNZIONARIO

*Paola Giuliano*  
Dressa Paola Giuliano



**PRIORITY  
DOCUMENT**

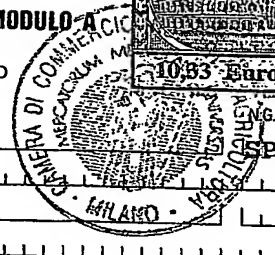
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

# AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **ITALFARMACO SPA**

Residenza **MILANO**

2) Denominazione

Residenza

codice

codice

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **PISTOLESI Roberto ed altri**

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza **DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL**

via **Galleria San Babila**

n. **41**

città **MILANO**

cap **20122**

(prov) **MI**

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinataria

via

n.

città

cap

(prov)

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scd)

gruppo/sottogruppo

**Nuovi agenti antifungini azolici con diminuita interazione con i citocromi metabolici.**

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

### E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

1) **PINORI Massimo**

3) **MODENA Daniela**

2) **LATTANZIO Maria**

4) **MASCAGNI Paolo**

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato S/R

1)

2)

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **2** **PROV** n. pag. **28**

Doc. 2) **0** **PROV** n. tav. **1/1**

Doc. 3) **1** **RIS**

Doc. 4) **0** **RIS**

Doc. 5) **0** **RIS**

Doc. 6) **0** **RIS**

Doc. 7) **0**

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....

~~disegno di dettaglio~~ Dich. .... Sost. ....

designazione inventore .....

documenti di priorità con traduzione in italiano .....

autorizzazione o atto di cessione .....

nominativo completo del richiedente .....

8) attestati di versamento, totale Euro

**=Duecentonovantuno/80=**

COMPILATO IL **17/10/2003**

CONTINUA SI/NO **NO**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

**P.P. ITALFARMACO SPA**

obbligatorio

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

**SI**

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO**

**MILANO**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

**MI2003A 002020**

Reg. A.

codice **155**

L'anno **DUEMILATRE**

, il giorno **17**

**DICIASSETTE**

, del mese di

**OTTOBRE**

Il/i richiedente/i sopra indicato/i ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata da:

**00**

tegl aggluntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

NUMERO DOMANDA

MI2003 ACO 2020

REG. A

DATA DI DEPOSITO

17/10/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

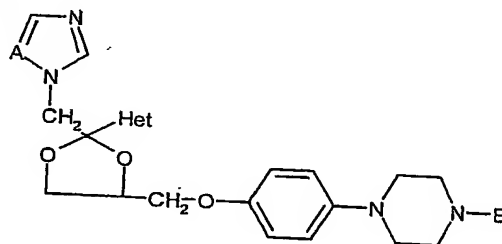
11/11/2003

D. TITOLO

Nuovi agenti antifungini azolici con diminuita interazione con i citocromi metabolici.

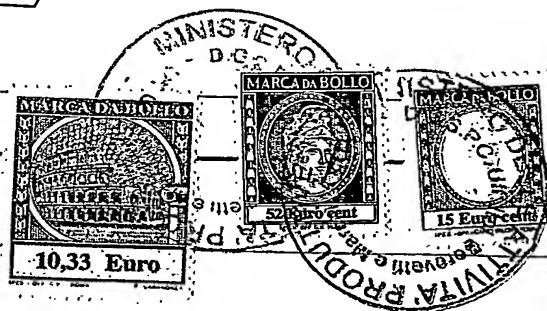
L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda nuovi composti, di formula generale (I), le loro forme N-ossido, i loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili ed i loro isomeri stereochimici, i quali sono utili come agenti antifungini; composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo tali composti; metodi per la preparazione di detti composti e delle relative composizioni farmaceutiche.



Formula (I)

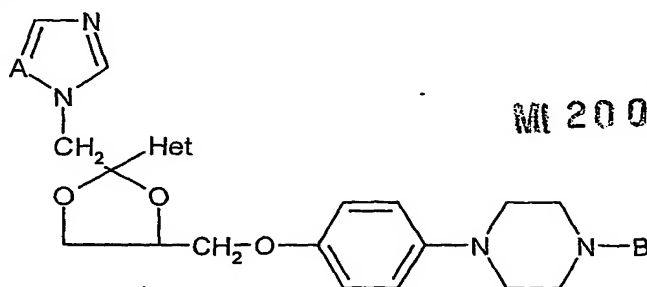
M. DISEGNO



DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome ITALFARMACO S.p.A. con sede a Milano.

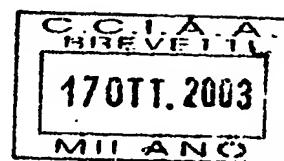
\*\*\*\*\*

La presente invenzione riguarda nuovi composti, di formula generale (I), le loro forme N-ossido, i loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili ed i loro isomeri stereochimici, i quali sono utili come agenti antifungini; composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo tali composti; metodi per la preparazione di detti composti e delle relative composizioni farmaceutiche.



MI 200 3 A 00 2020

Formula (I)



### STATO DELL'ARTE

Numerosi derivati di 1H-imidazolo e 1H-1,2,4- triazolo sono stati descritti ed utilizzati per le loro proprietà antifungine. In particolare derivati del tipo 1-(1,3-diossolan-2-il)metil-1H-imidazoli e 1H-1,2,4- triazoli sono stati descritti nel brevetto US 4,144,346 ed altri, del tipo 1-(4-fenil-1-piperazinil- arilossimetil-1,3-diossolan-2-il)metil-1H-imidazoli e 1H-1,2,4-triazoli, sono stati descritti nel brevetto US 4,267,179.

A questa classe di molecole appartiene l'itraconazolo, uno degli antifungini più usato nella pratica clinica; nell'itraconazolo, come in altri antifungini di questa classe, alla posizione 2 dell'anello diossolanico è legato un residuo

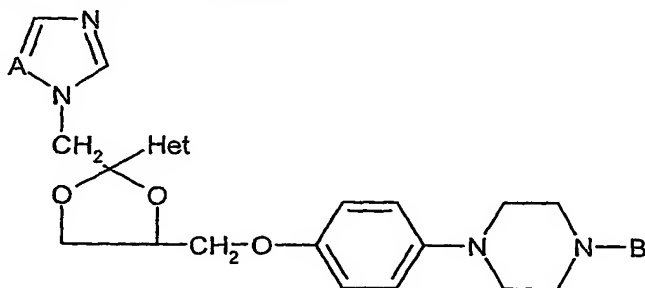
MP

dicloro (o difluoro) fenilico.

Noi abbiamo ora trovato una nuova classe di molecole antifungine nelle quali alla posizione 2 dell'anello diossolinico è legato un residuo eteroaromatico: questa nuova classe di molecole, pur mantenendo le proprietà antifungine delle molecole precedenti, mostra una minore interazione con alcuni citocromi metabolici; questa proprietà lascia supporre un migliore profilo tossicologico ed una minore interazione con altri farmaci. Inoltre, le molecole oggetto della presente invenzione hanno una buona solubilità in acqua e possono essere più facilmente formulate e somministrate per via orale e/o per via parenterale.

#### DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione sono nuovi derivati di 1H-imidazolo e 1H-1,2,4- triazolo aventi la formula



Formula (I)

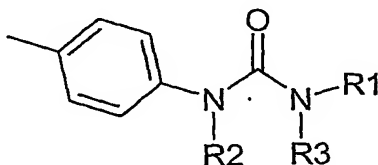
i loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili, le loro forme N-ossido e i loro isomeri stereochimici, dove:

A è uguale a N o CH;

Het è un radicale eterociclico aromatico contenente uno o più atomi di O, N o S, eventualmente sostituito con uno o più anelli aromatici di 5 o 6 termini; tale radicale può essere scelto, per esempio, tra: piridine, piridazine,

pirazine, pirimidine, tiofeni, ossazoli, tioazoli, pirroli, pirazoli, imidazoli, triazoli e tutti i corrispondenti derivati di fusione di due o più anelli o con uno o più anelli benzenici;

B è un residuo alcanoico contenente da 1 a 6 atomi di carbonio (per esempio, formile, acetile, propanoile, ecc.) oppure è un residuo di formula



Formula (II)

dove:

R1 è idrogeno oppure un residuo alchilico contenente da 1 a 6 atomi di carbonio, lineare o ramificato, eventualmente sostituito in una o più posizioni da gruppi di tipo ossidrilici;

R2 ed R3, presi separatamente, possono essere idrogeno o un alchile di 1-4 atomi di carbonio oppure, presi insieme, possono essere un radicale bivalente di formula  $-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

I composti di formula (I) dove R1 è idrogeno, possono dare origine a forme tautomeriche, le quali sono comprese nello scopo della presente invenzione.

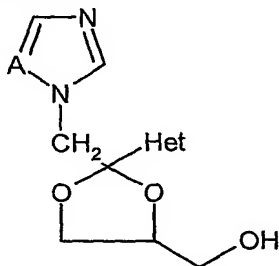
I composti di formula (I) possono inoltre esistere in forma idrata e/o solvatata, tali forme sono altresì comprese nello scopo della presente invenzione.

E' altresì oggetto della presente invenzione l'uso dei composti di formula (I), sia come miscela di isomeri stereochimici, che nella forma di singoli isomeri isolati, quali principi attivi, da soli o combinati con altri medicinali, per la preparazione di composizioni farmaceutiche destinate

MP

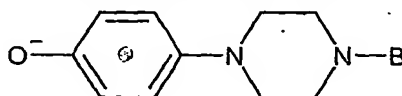
alla cura di affezioni di origine micotica (quale ad esempio la candidasi vaginale) attraverso la somministrazione topica e/o sistemica.

I composti oggetto della presente invenzione possono essere preparati legando intermedi di formula (III),



Formula (III)

dove A ed Het sono definiti come sopra, con intermedi di formula (IV),

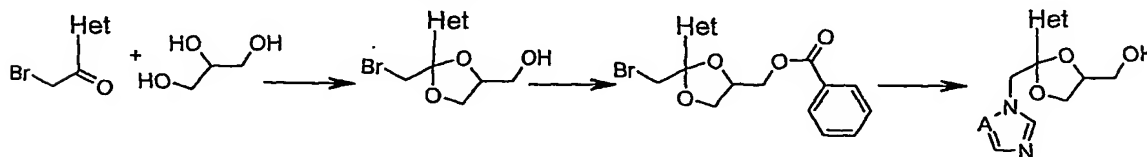


Formula (IV)

dove B è definito come sopra.

Il gruppo ossidrilico degli intermedi (III) può essere trasformato in un gruppo attivato (tosile, mesile, triflato, ecc.) con metodi noti agli esperti dell'arte.

Gli intermedi di formula (III) possono essere preparati applicando metodi noti ai conoscitori dell'arte; per esempio, partendo dai corrispondenti derivati bromo acetil-eteroaromatici, si può seguire la procedura descritta nello schema 1, qui sotto riportato.



Schema 1

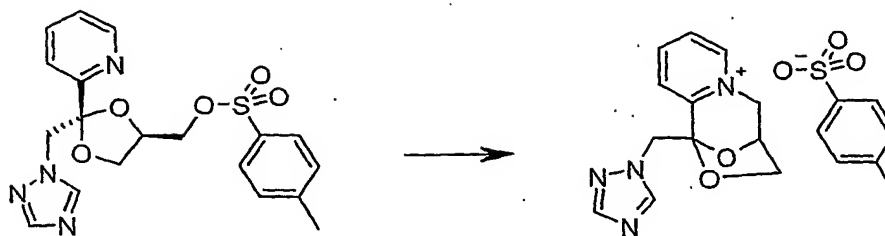


Gli intermedi di formula (IV) sono reperibili in commercio, oppure possono essere preparati mediante vie di sintesi note.

Dalla formula (I) risulta evidente che i composti oggetto della presente invenzione contengono almeno due atomi di carbonio asimmetrici, precisamente gli atomi nelle posizioni 2 e 4 dell'anello diossolanico; conseguentemente tali composti possono esistere in diverse forme stereoisomeriche le quali, sia singolarmente, che in miscela, rientrano tutte negli scopi della presente invenzione. Per quanto riguarda l'anello diossolanico si possono distinguere due forme regioisomeriche, ciascuna composta da una coppia di enantiomeri, le quali, in accordo con le regole descritte nel C.A. index guide, sezione IV, p.85 (1972), sono rispettivamente denominate come forma cis e forma trans. Le due forme raceme possono essere ottenute separatamente usando metodi noti agli esperti dell'arte. I metodi che possono utilmente essere impiegati includono la cristallizzazione selettiva e la separazione cromatografica. Tali metodi possono anche essere utilmente applicati durante la preparazione degli intermedi di formula (III), una volta che la configurazione stereochimica dell'anello diossolanico sia ormai definita; in alcuni casi, a seconda della natura del gruppo eterociclico, si possono anche verificare reazioni secondarie regioselettive che portano alla rimozione di una delle due forme. Questo accade, per esempio, quando il nucleo eterociclico è costituito da 2-piridina; in questo caso, durante l'attivazione dell'intermedio (III), la forma trans è soggetta ad una reazione intramolecolare regioselettiva che ne facilita la rimozione dalla miscela di reazione (vedi schema 2).

---

RF



schema 2

Gli isomeri ottici delle due forme regioisomeriche (cis(+), cis(-), trans(+) e trans(-)) possono, a loro volta, essere ottenuti separatamente, preferibilmente già durante la preparazione degli intermedi di formula (III), applicando metodologie note agli esperti dell'arte.

I composti di formula (I) e i loro sali farmaceuticamente accettabili sono agenti terapeutici utili per la cura di infezioni fungine e batteriche. Tali composti hanno infatti mostrato una notevole attività antifungina, sia in vitro che in vivo, verso diverse specie di funghi, quali *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*.

Un'altra positiva caratteristica dei composti di formula (I) riguarda la loro limitata attività nell'inibizione di diversi enzimi metabolici (per esempio i citocromi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4) che sono, invece, frequentemente inibiti da altri antifungini di tipo azolico. L'inibizione di tali enzimi è infatti all'origine di diversi effetti tossici e di interazione con altri farmaci evidenziati per alcuni farmaci di questa classe.

I dati ottenuti negli esperimenti descritti di seguito dimostrano la potenza antifungina ed antibatterica di alcuni dei composti di formula (I) e la loro scarsa inibizione dei più rilevanti citocromi; tali esempi hanno il solo scopo di illustrare l'utilità di questa classe di composti, ma non intendono limitare lo scopo della presente invenzione, né per quanto concerne il tipo di

microorganismi che possono essere efficacemente combattuti, né per quel che riguarda gli scopi descrittivi della formula generale (I).

Esperimento A: attività antifungina dei composti di formula (I)

L'attività antifungina dei composti di formula (I) è stata determinata utilizzando diversi ceppi di lieviti e funghi filamentosi. Il valore di IC<sub>50</sub> (concentrazione minima per inibizione del 50%) è stato determinato secondo il metodo della microdiluizione in fase liquida, in accordo con quanto previsto nei documenti M27 (1997) e M38-P (1998) del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Nella tabella n. 1 sono riportati i valori (mg/ml) delle IC<sub>50</sub> di alcuni composti dell'invenzione.

Fungo	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
Ceppo	21	gen-45	02-0902	ATCC22019	34	99-2135
Esempio 9	39	0,03	1	0,03	0,25	0,25
Esempio 10	39	--	--	--	8	--
Esempio 13	--	0,03	1	0,03	--	0,25
Esempio 14	--	0,03	2	0,06	--	0,5
Esempio 15	--	0,03	0,25	0,03	--	0,12
Esempio 16	--	0,03	0,5	0,06	--	0,25
Esempio 17	38	--	--	--	> 64	--
Esempio 18	78	--	--	--	--	--
Itraconazolo	>128	0,03	0,5	0,12	1	0,25

Tabella n. 1

Esperimento B: Inibizione di citocromi umani da parte dei composti di formula (I)

L'inibizione dell'attività enzimatica delle più rilevanti isoforme dei citocromi umani, da parte dei composti di formula (I), è stata misurata utilizzando substrati specifici che sviluppano fluorescenza a seguito dell'azione metabolica di una particolare isoforma di citocromo. I singoli isoenzimi (Gentest) ed i rispettivi substrati, furono incubati in tampone contenente NADH a 37°C, in presenza o meno del composto in esame, in piastre da 96 pozzetti. Al termine dell'esperimento le piastre vennero lette in un "Fluoroskan Ascent" alle appropriate lunghezze d'onda, e i valori di IC<sub>50</sub> (concentrazione minima per inibizione del 50%) furono calcolati. Come controllo positivo, fu anche valutata l'inibizione di ogni singolo isoenzima da parte di inibitori noti. I valori di IC<sub>50</sub> (μM) ottenuti per alcuni dei composti dell'invenzione sono riportati nella tabella n. 2.

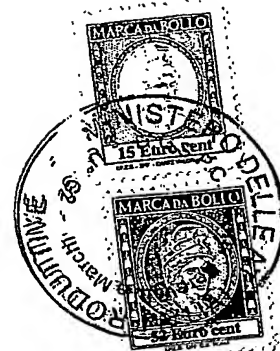
Citocromo	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Esempio 9	>100	54,1 ± 5,2	40,7 ± 12,7	>100	0,22 ± 0,05
Esempio 11	--	64,2 ± 6,2	31,5 ± 3,9	--	0,70 ± 0,1
Esempio 12	--	18,2 ± 0,3	10,9 ± 0,4	--	0,30 ± 0,1
Esempio 13	>100	27,2 ± 6,7	28,4 ± 8,8	>100	0,46 ± 0,37
Esempio 14	>100	40,0 ± 11,2	27,9 ± 0,8	>100	0,19 ± 0,08
Esempio 15	>100	26,1 ± 1,3	25,5 ± 4,3	84,0 ± 39,4	0,41 ± 0,13
Esempio 16	>100	37,5 ± 6,8	43,1 ± 15,0	>100	0,29 ± 0,01
Itraconazolo	>100	1,6 ± 0,2	0,20 ± 0,06	>100	<0,05

Tabella n. 2

Esperimento C: studio dell'efficacia dei composti di formula (I) in un modello di Candidosi sistemica nel topo.

Topi CD1 immunocompetenti (circa 20g) sono stati inoculati con un ceppo di *Candida albicans* di provenienza clinica, preventivamente caratterizzato per la sua suscettibilità in vitro ad Itraconazolo (metodica Standard NCCLS) e per la sua LD<sub>50</sub> nel topo.

L'isolato di *C. albicans* è stato fatto crescere per 24 h in Yeast Dextrose



Broth. I blastoconidi sono recuperati per centrifugazione, lavati ripetutamente in soluzione salina sterile e l'inoculo preparato alla concentrazione desiderata. Il controllo dell'inoculo è stato effettuato con successiva conta delle UFC/ml in piastre di Sabouraud.

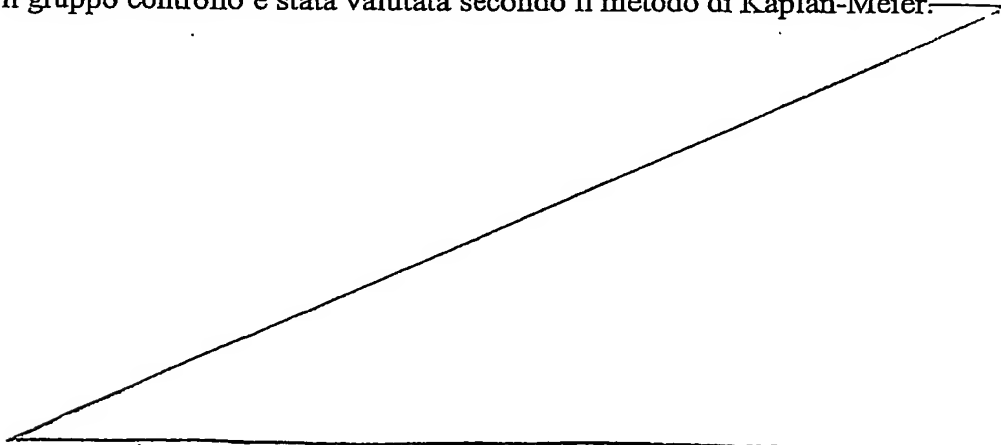
I topi sono quindi stati inoculati per via endovenosa (0.2 ml/topo).

24 ore dopo l'inoculo di *C. albicans* gli animali sono stati randomizzati nei seguenti gruppi (10 topi/gruppo) di trattamento:

1. Itraconazolo: 50 mg/Kg/die (due trattamenti da 25 mg/Kg due volte al giorno a distanza di 12 ore)
2. Composto in esame: 50 mg/Kg/die (due trattamenti da 25 mg/Kg due volte al giorno a distanza di 12 ore)
3. Composto in esame; 10 mg/Kg/die (due trattamenti da 5 mg/Kg due volte al giorno a distanza di 12 ore)
4. Controllo (Placebo)

I composti sono stati somministrati oralmente (sospensione in PEG 200, 0.2 ml/topo) per 10 giorni consecutivi e gli animali osservati fino al giorno 30.

Le curve di sopravvivenza tra i diversi gruppi di trattamento e tra questi ed il gruppo controllo è stata valutata secondo il metodo di Kaplan-Meier.



Terapia	Sopravvivenza:	
	Sopravvivenza media (giorni) $\pm$ S.D.	Topi sopravvissuti dopo 21 gg dall'infezione
Placebo	5.3 $\pm$ 0.4	0 %
Esempio 9 (10 mg)	6.6 $\pm$ 0.8	0 %
Esempio 9 (50 mg)	9.1 $\pm$ 1.5	10 %
Itraconazolo (50 mg)	9.2 $\pm$ 1.1	0 %

Tabella n. 3

## ESEMPI

I seguenti esempi intendono illustrare gli scopi della presente invenzione e non devono essere ritenuti in alcun modo limitativi della stessa.

(A) Preparazione degli intermedi di formula (III)

## ESEMPIO N.1

A) Sintesi di 2-Bromoacetil-piridina bromoidrato

100 g di 2-acetilpiridina furono sciolti in 366 ml di acido bromidrico al 33% in acido acetico; la soluzione fu scaldata a 40°C e venne aggiunta una soluzione di 264 g di piridinio tribromuro in 500 ml di acido acetico. La miscela viene mantenuta a 40°C per una notte.

La miscela di reazione fu raffreddata ed il precipitato filtrato e lavato con 200 ml di acido acetico. Il precipitato fu risospeso in 400 ml di THF, quindi filtrato ed essiccato ottenendo 200 g di 2-Bromoacetil-piridina bromidrato (resa 87%).

B) Sintesi di 2-(piridin-2-il)-2-bromometil-4-idrossimetil-1,3-dirossolano

M

(cis/trans)

316 ml di glicerolo furono sciolti in 2 l di toluene e alla soluzione vennero aggiunti 13,6 g di acido p-toluensolfonico e 195 g di 2-Bromoacetil-piridina bromidrato.

La miscela di reazione fu scaldata a riflusso per 24 ore, allontanando l'acqua presente nell'azeotropo. Alla miscela raffreddata a temperatura ambiente furono aggiunti 2 l di  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, la miscela bifasica fu agitata per 5 minuti e successivamente si separarono le fasi. La fase acquosa fu estratta con 600 ml di toluene per sei volte, le fasi organiche furono riunite, anidificate con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e portate a secco a pressione ridotta ottenendo 80 g di (cis/trans)-2-(piridin-2-il)-2-bromometil-4-idrossimetil-1,3-diossolano (resa 42%).

C) Sintesi di cis(±)-2-(piridin-2-il)-2-bromometil-4-benzossimetil-1,3-diossolano

80 g di (cis/trans)-2-(piridin-2-il)-2-bromometil-4-idrossimetil-1,3-diossolano, ottenuti nel passaggio precedente, e 47 ml di piridina furono sciolti in 800 ml di cloruro di metilene; alla soluzione, raffreddata in bagno di ghiaccio, furono aggiunti 34 ml di cloruro di benzoile sciolti in 200 ml di cloruro di metilene. Terminata l'aggiunta la miscela di reazione fu mantenuta a temperatura ambiente per una notte, quindi fu lavata con 500 ml di  $\text{NaHCO}_3$  al 5% per due volte. La fase organica fu anidificata con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e portata a secco.

Il prodotto grezzo fu purificato su colonna di gel di silice utilizzando un gradiente di acetato di etile in n-esano (dal 10 al 40%). Furono ottenuti 22,1 g di cis(±)-2-(piridin-2-il)-2-bromo metil-4-benzossimetil-1,3-

diossolano (resa 19,9%).

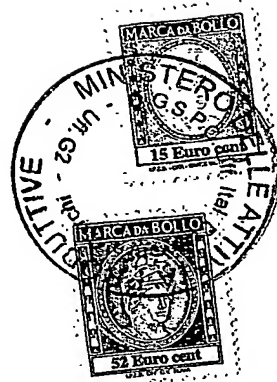
Si ottennero anche 41,2g di prodotto "trans" per un totale di 63,3 g di 2-(piridin-2-il)-2-bromometil-4-benzossimetil-1,3-diossolano (resa totale 57%).

TLC (esano/acetato di etile; 1:1 v/v): regioisomero cis  $R_f = 0.55$   
regioisomero trans  $R_f = 0.64$

D) Sintesi di *cis*(±)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossi metil-1,3-diossolano

6 g di *cis*(±)-2-(piridin-2-il)-2-bromometil-4-benzossimetil-1,3-diossolano, ottenuti nel passaggio precedente, furono sciolti in 100 ml di DMF, alla soluzione furono aggiunti 3,4 g di sale potassico di 1,2,4-triazolo e la miscela fu scaldata a 130°C per 24 ore. Il solvente fu rimosso a pressione ridotta, il residuo fu diluito con 130 ml di THF/acqua (5:1; v/v) e 20,4 ml di NaOH al 32% e la miscela fu scaldata a riflusso per 3 ore. Una volta raffreddata la miscela di reazione le fasi presenti furono separate e la fase acquosa basica fu estratta con 20 ml di THF per tre volte. Le fasi organiche riunite furono anidificate ed evaporate. Il residuo ottenuto fu ripreso con 200 ml di THF e il solido indisciolti fu allontanato per filtrazione.

La soluzione fu evaporata ed il residuo fu purificato su colonna di gel di silice eluendo con una miscela acetato di etile/metanolo (85:15; v/v); in questa purificazione viene rimosso il prodotto secondario *cis*(±)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-4-il-metil)-4-idrossi metil-1,3-diossolano (TLC in AcOEt/MeOH 8/2;  $R_f = 0,12$ ) e si ottengono 2,98 g di *cis*(±)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossi metil-1,3-diossolano



MP

(TLC in AcOEt/MeOH 8/2;  $R_f=0,27$ ) (resa 71%).

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz):

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 8,68 (d 1H); 8,1 (s 1H); 7,9 (s 1H); 7,72 (ddd 1H); 7,58 (dd 1H); 7,3 (ddd 1H); 4,95 (dd 1H); 4,7 (dd 1H); 4,3 (m 1H); 4 (dd 1H); 3,7 (m 3H); 3,32 (dd 1H) p.p.m.

#### ESEMPIO N.2

Seguendo la procedura descritta nell'esempio n.1 ed utilizzando 4-acetilpiridina, si ottenne l'intermedio *cis*( $\pm$ )-2-(piridin-4-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano.

$^1\text{H}$ -NMR (200MHz):

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 8,6 (d 2H); 8,1 (s 1H); 8,0 (s 1H); 7,2 (d 2H); 4,9 (t 1H); 4,5 (s 2H); 4,2 (m 1H); 3,8 (m 1H); 3,6 (m 1H); 3,1 (m 2H) p.p.m.

#### ESEMPIO N.3

Seguendo la procedura descritta nell'esempio n.1 ed utilizzando 3-acetilpiridina, si ottenne l'intermedio *cis*( $\pm$ )-2-(piridin-3-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz):

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 8,55 (m 2H); 8,4 (s 1H); 7,9 (s 1H); 7,7 (m 1H); 7,2 (m 1H); 4,85 (t 1H); 4,65 (s 2H); 4,0 (m 1H); 3,8 (m 1H); 3,6 (m 1H); 3,25 (m 1H); 3,1 (m 1H) p.p.m.

#### ESEMPIO N.4

Seguendo la procedura descritta nell'esempio n.1 ed utilizzando 2-acetiltiazolo, si ottenne l'intermedio *cis*( $\pm$ )-2-(tiazol-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz):

RF

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>)= 8,2 (d 1H); 7,9 (m 2H); 7,4 (d 1H); 5,05 (d 1H); 4,8 (m 1H); 4,45 (m 1H); 4,15 (t 1H); 3,85 (m 3H); 3,3 (dd 1H) p.p.m.

## ESEMPIO N. 5

Ad una soluzione di 5 g di *cis*( $\pm$ )-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano, ottenuto come descritto nell'esempio n. 1, e 17 ml di acetato di vinile in 100 ml di diclorometano furono aggiunti 3 g di lipasi da *Pseudomonas cepacia* (PCL). La sospensione venne mantenuta in agitazione per sette giorni controllando l'andamento della reazione per mezzo di HPLC con colonna chirale (Chiracel OJ, eluente etanolo/n-esano 55:45).

L'enzima venne filtrato e la soluzione fu concentrata e caricata su una colonna di gel di silice (eluente diclorometano/metanolo, 95:5). Furono isolati 1,5 g di *cis*(-)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano

( $[\alpha]_D^{25^\circ C} = -13,6$  (c=2,3; EtOH); ee=85%).

## ESEMPIO N. 6

4 g di *cis*( $\pm$ )-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-acetossimetil-1,3-diossolano, ottenuti dall'esempio n. 5, parzialmente arricchiti di isomero *cis*(+), furono idrolizzati con NaOH in metanolo ottenendo 3 g di *cis*(+)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano con eccesso enantiomerico del 37%. Questo fu sciolto in 80 ml di diclorometano ed alla soluzione furono aggiunti 4 g di PCL e 15 ml di acetato di vinile. La sospensione venne mantenuta in agitazione per 30 ore controllando l'andamento della reazione per mezzo di HPLC con colonna chirale (Chiracel OJ, eluente etanolo/n-esano 55:45).

L'enzima venne filtrato e la soluzione fu concentrata e caricata su una colonna di gel di silice (eluente diclorometano/metanolo, 95:5). Furono isolati 1,24 g di *cis*(+)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-acetossimetil-1,3-diossolano. L'estere fu idrolizzato con NaOH in metanolo ed il residuo fu purificato su colonna di gel di silice (eluente diclorometano/metanolo, 97:3) ottenendo 1,05 g di *cis*(+)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano ( $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +14,0$  ( $c=2,1$ ; EtOH); ee=82%).

(B) Preparazione degli intermedi di formula (IV)

Diversi intermedi di formula (IV) possono essere reperiti in commercio (p.e. il 4-{4-[4-(4-idrossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,R/S)-1-metilpropil]-3H-1,2,4-triazol-3-one; Nosch Labs, Hyderabad - INDIA) oppure possono essere preparati secondo procedure già note (vedi p.e. il brevetto US 4,267, 179). I singoli enantiomeri degli intermedi (IV) che contengono un centro chirale, possono essere preparati utilizzando reagenti di chiralità definita come illustrato negli esempi seguenti.

ESEMPIO N. 7

- A) Ad una sospensione di 6 g di 4-{4-[4-(4-metossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one e 1,12 g di KOH in 150 ml di DMSO furono aggiunti 5 g di (1,R)-1-metilpropil estere dell'acido toluen-4-sulfonico. La miscela di reazione viene agitata a 40°C per 4 giorni; al termine la soluzione fu versata in 400 ml di acqua ed il precipitato fu filtrato ed essiccato. Il solido fu sospeso in 200 ml di cloruro di metilene e la parte insolubile fu allontanata per filtrazione; la

ray

soluzione filtrata fu evaporata ed il residuo fu purificato su colonna di gel di silice (eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Metanolo}$ , 98:2, v/v) ottenendo 3,2 g di 4-{4-[4-(4-metossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,S)-1-metilpropil]-3H-1,2,4-triazol-3-one (resa 51%).

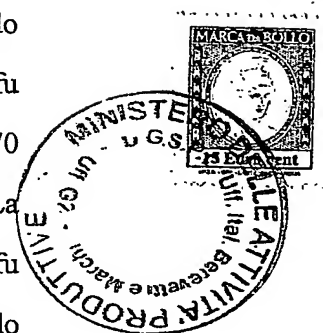
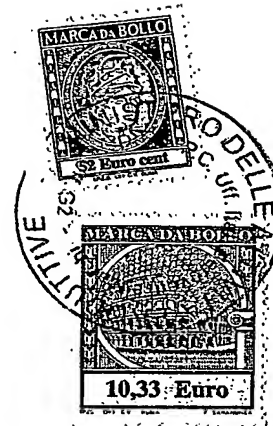
B) 3,2g di 4-{4-[4-(4-metossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,S)-1-metilpropil]-3H-1,2,4-triazol-3-one ottenuti nel passaggio precedente, furono sciolti in 33 ml di acido bromidrico al 48% e la soluzione fu scaldata a riflusso per 6h. Al termine la miscela fu raffreddata il prodotto cristallizzato fu raccolto per filtrazione; Il solido fu sciolto in 100 ml di metanolo/acqua (1:1, v/v) e la soluzione fu saturata aggiungendo  $\text{NaHCO}_3$  solido. La sospensione fu diluita con 70 ml di acqua ed estratta con 80 ml di cloruro di metilene per tre volte. Le fasi organiche riunite furono anidificate e portate a secco. Il residuo fu sospeso in 70 ml di *ter*butil-metiletere ed agitato per 15 minuti; il solido fu filtrato ottenendo 2,1g di 4-{4-[4-(4-idrossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,S)-1-metilpropil]-3H-1,2,4-triazol-3-one (resa 73%).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz):

$\delta$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )= 8,88 (s 1H); 8,34 (s 1H); 7,5 (d 2H); 7,1 (d 2H); 6,88 (d 2H); 6,7 (d 2H); 4,12 (m 1H); 3,33(m 4H); 3,1 (m 4H); 1,7 (m 2H); 1,3 (d 3H); 0,8 (t 3H)

ESEMPIO N. 8

Seguendo la procedura descritta nell'esempio n. 7 e utilizzando (1,S)-1-metilpropil estere dell'acido toluen-4-sulfonico, si ottenne l'intermedio 4-{4-[4-(4-idrossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,R)-1-



R

metilpropil]-3H-1,2,4-triazol-3-one (resa 73%).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz):

δ (DMSO-d<sub>6</sub>) = 8,88 (s 1H); 8,34 (s 1H); 7,5 (d 2H); 7,1 (d 2H); 6,88 (d 2H); 6,7 (d 2H); 4,12 (m 1H); 3,33 (m 4H); 3,1 (m 4H); 1,7 (m 2H); 1,3 (d 3H); 0,8 (t 3H)

(C) Preparazione dei prodotti finali di formula (I)

ESEMPIO N. 9

A) Sintesi di *cis*(±)-[2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-diosso-4-ilmetil] 4-toluensulfonato

2,72 g di *cis*(±)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossi metil-1,3-diossolano furono sciolti in 8,16 ml di piridina e la soluzione fu raffreddata in bagno di ghiaccio. Alla soluzione furono aggiunti a porzioni 2,36 g di 4-toluensulfonil cloruro, terminata l'aggiunta la miscela di reazione fu riportata a temperatura ambiente ed tenuta sotto agitazione per 2 ore circa.

La miscela di reazione fu quindi diluita con 100 ml di acetato di etile e lavata prima con 50 ml di NaHCO<sub>3</sub> al 5% e poi con 50 ml di acqua.

La fase organica fu anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e portata a secco. Il prodotto grezzo così ottenuto fu purificato su colonna di gel di silice (eluente acetato di etile/metanolo, 10:1, v/v) ottenendo 3,34 g di *cis*(±)-[2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-diosso-4-ilmetil] 4-toluensulfonato (resa 78%).

B) Sintesi di *cis*(±)-4-[4-[4-[2-(piridin-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-diossolan-4-il-metossi]fenil]-1-piperazinil]-fenil]-2-(1-(R,S)metilpropil)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one

Ad una soluzione di 2,835 g di 2,4-diidro-4-{4-[4-(4-idrossifenil)-1-piperazinil] fenil}-2-(1-(R,S)metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-one in 60 ml di DMF furono aggiunti 0,818 g di *ter*butilato di potassio. Dopo 5 minuti fu aggiunta una soluzione di 3 g di *cis*(±)-[2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-diosso-4-il-metil]-4-toluensulfonato, ottenuto nel passaggio precedente, in 60 ml di DMF. La miscela di reazione fu portata a 130°C ed agitata per 3 ore. Al termine il solvente fu evaporato a pressione ridotta ed il residuo fu ripreso con 60 ml di NaOH 1N; la miscela fu estratta con 120 ml di toluene per tre volte. Le fasi organiche riunite furono filtrate e lavate con 60 ml di NaOH 1N per due volte e poi con 120 ml di NaCl al 5%. La fase organica fu anidrificata ed evaporata a pressione ridotta, il residuo fu sospeso in 13,5 ml di metil-etil chetone e la sospensione fu agitata per un'ora. Al termine il solido fu recuperato per filtrazione ed essiccato ottenendo 1,275 g di *cis*(±)-4-{4-[4-{4-[2-(piridin-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-diossolan-4-il-metossi]fenil}piperazin-1-il]-fenil}-2-[(1,R/S)-1-metilpropil)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one (resa 28%; p.f.= 166-167°C).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz):

δ (CDCl<sub>3</sub>)= 8,72 (d 1H); 8,22 (s 1H); 7,91 (s 1H); 7,75 (ddd 1H); 7,60 (m 2H); 7,37 (m 3H); 6,92 (m 6H); 4,82 (s 2H); 4,45 (m 1H); 4,3 (m 1H); 4,03 (dd 1H); 3,82 (m 2H); 3,78 (m 9H); 1,78 (m 2H); 1,39 (d 3H); 0,91 (t 3H)

ESEMPIO N. 10

Seguendo la procedura descritta nell'esempio n. 9 e utilizzando *cis*(±)-2-(piridin-4-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano

M

ottenuto nell'esempio n. 2, si ottenne il prodotto *cis*(±)-4-{4-[4-{4-[2-(piridin-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-metossi]fenil}-1-piperazinil]-fenil}-2-(1-(R,S)metilpropil)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one (p.f.= 168-172°C).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz):

δ (CDCl<sub>3</sub>)= 8,65 (d 2H); 8,20 (s 1H); 7,95 (s 1H); 7,60 (s 1H); 7,45 (m 4H); 6,90 (m 5H); 6,75 (d 1H); 4,52 (s 2H); 4,3 (m 2H); 4,1 (m 1H); 3,85 (m 3H); 3,3 (m 8H); 1,75 (m 2H); 1,40 (d 3H); 0,90 (t 3H)

#### ESEMPIO N. 11

Seguendo la procedura descritta nell'esempio n. 9 e utilizzando *cis*(±)-2-(piridin-3-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-dirossolano ottenuto nell'esempio n. 3, si ottenne il prodotto *cis*(±)-4-{4-[4-{4-[2-(piridin-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-metossi]fenil}-1-piperazinil]-fenil}-2-(1-(R,S)metilpropil)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one (p.f.= 166-167°C).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz):

δ (CDCl<sub>3</sub>)= 8,80 (s 1H); 8,65 (d 1H); 8,24 (s 1H); 7,92 (s 1H); 7,82 (d 1H); 7,62 (s 1H); 7,38 (m 3H); 6,99 (m 4H); 6,8 (d 2H); 4,56 (s 2H); 4,33 (m 2H); 3,38 (m 3H); 3,42 (m 9H); 1,78 (m 2H); 1,39 (d 3H); 0,90 (t 3H)

#### ESEMPIO N. 12

Seguendo la procedura descritta nell'esempio n. 9 e utilizzando *cis*(±)-2-(tiazol-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-dirossolano ottenuto nell'esempio n. 4, si ottenne il prodotto *cis*(±)-4-{4-[4-{4-[2-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-

metossi]fenil}-1-piperazinil]-fenil}-2-(1-(R,S)metilpropil)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one (p.f.= 155°C dec.).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz):

δ (CDCl<sub>3</sub>)= 8,2 (s 1H); 7,9 (m 2H); 7,61 (s 1H); 7,42 (m 3H); 6,99 (m 4H); 6,80 (d 2H); 4,90 (s 2H); 4,58 (m 1H); 4,25 (m 2H); 3,81 (m 2H); 3,38 (m 10H); 1,75 (m 2H); 1,37 (d 3H); 0,89 (t 3H)

#### ESEMPIO N. 13

Operando come descritto nell'esempio n. 9, furono usati l'intermedio *cis*(-)2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossi metil-1,3-dirossolano, ottenuto nell'esempio n. 5, e l'intermedio 4-{4-[4-(4-idrossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,S)-1-metil propil]-3H-1,2,4-triazol-3-one, ottenuto nell'esempio n. 7, per ottenere *cis*(-)-4-{4-[4-{4-[2-(piridin-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-metossi]fenil}piperazin-1-il]-fenil}-2-[(1,S)-1-metilpropil)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

HPLC chirale [Chiralcel OJ (4,6x250mm); eluente etanolo/n-esano (75:25, v/v); 0,6 ml/min]: Rt = 91,73 min

#### ESEMPIO N. 14

Operando come descritto nell'esempio n. 9, furono usati l'intermedio *cis*(+)2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-dirossolano, ottenuto nell'esempio n. 6, e l'intermedio 4-{4-[4-(4-idrossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,S)-1-metilpropil]-3H-1,2,4-triazol-3-one, ottenuto nell'esempio n. 7, per ottenere *cis*(+)-4-{4-[4-{4-[2-(piridin-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-metossi]fenil}piperazin-1-il]-fenil}-2-[(1,S)-1-metilpropil)-2,4-diidro-



MP

3H-1,2,4-triazol-3-one.

HPLC chirale [Chiralcel OJ (4,6x250mm); eluente etanolo/n-esano (75:25, v/v); 0,6 ml/min]: Rt = 119,04 min

#### ESEMPIO N. 15

Operando come descritto nell'esempio n. 9, furono usati l'intermedio *cis*(-)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossimetil-1,3-diossolano, ottenuto nell'esempio n. 5, e l'intermedio 4-{4-[4-(4-idrossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,R)-1-metilpropil]-3H-1,2,4-triazol-3-one, ottenuto nell'esempio n. 8, per ottenere *cis*(-)-4-{4-[4-{2-(piridin-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-diossolan-4-il-metossi]fenil}piperazin-1-il]-fenil}-2-[(1,R)-1-metilpropil]-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

HPLC chirale [Chiralcel OJ (4,6x250mm); eluente etanolo/n-esano (75:25, v/v); 0,6 ml/min]: Rt = 68,28 min

#### ESEMPIO N. 16

Operando come descritto nell'esempio n. 9, furono usati l'intermedio *cis*(+)-2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-idrossi metil-1,3-diossolano, ottenuto nell'esempio n. 6, e l'intermedio 4-{4-[4-(4-idrossifenil)-piperazin-1-il]fenil}-2,4-diidro-2-[(1,R)-1-metilpropil]-3H-1,2,4-triazol-3-one, ottenuto nell'esempio n. 8, per ottenere *cis*(+)-4-{4-[4-{2-(piridin-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-diossolan-4-il-metossi]fenil}piperazin-1-il]-fenil}-2-[(1,R)-1-metilpropil]-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

HPLC chirale [Chiralcel OJ (4,6x250mm); eluente etanolo/n-esano (75:25, v/v); 0,6 ml/min]: Rt = 79,31 min

rap

## ESEMPIO N. 17

A) 0,1 g di *cis*(±)-[2-(piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-diosso-4-il-metil]-4-toluensulfonato, ottenuti come descritto nel passaggio A) dell'esempio n. 9, furono sciolti in 4 ml di cloruro di metilene anidro ed alla soluzione raffreddata a 0°C furono aggiunti a porzioni 48 mg di acido meta-cloroperbenzoico. La miscela fu agitata a temperatura ambiente per 30 ore. Al termine il solvente, fu evaporato ed il residuo fu purificato su colonna di gel di silice (eluente: gradiente da acetato di etile ad acetato di etile/metanolo, 8:2, v/v) ottenendo 100 mg di *cis*(±)-[2-(1-ossi-piridin-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-metil]-4-toluensulfonato (resa 62%).

B) Operando come descritto nel passaggio B) dell'esempio n. 9 ed utilizzando l'intermedio attivato ottenuto nel passaggio precedente, si ottenne *cis*(±)-4-{4-[4-{4-[2-(1-ossi-piridin-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-metossi]fenil}piperazin-1-il]-fenil}-2-[(1,R/S)-1-metilpropil)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one (p.f. = 206-210°C)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz):

δ (CDCl<sub>3</sub>) = 8,3 (d 1H); 8,25 (s 1H); 7,9 (s 1H); 7,65 (s 1H); 7,6 (d 1H); 7,45 (d 2H); 7,3 (m 2H); 7,05 (d 2H); 6,95 (d 2H); 6,85 (d 2H); 5,25 (dd 2H); 4,5 (m 1H); 4,40 (m 1H); 4,30 (m 1H); 4,10 (m 1H); 4,05 (m 1H); 3,95 (m 1H); 3,70 (m 1H); 3,4 (m 4H); 3,25 (m 4H); 1,70 (m 2H); 1,40 (d 3H); 0,90 (t 3H)

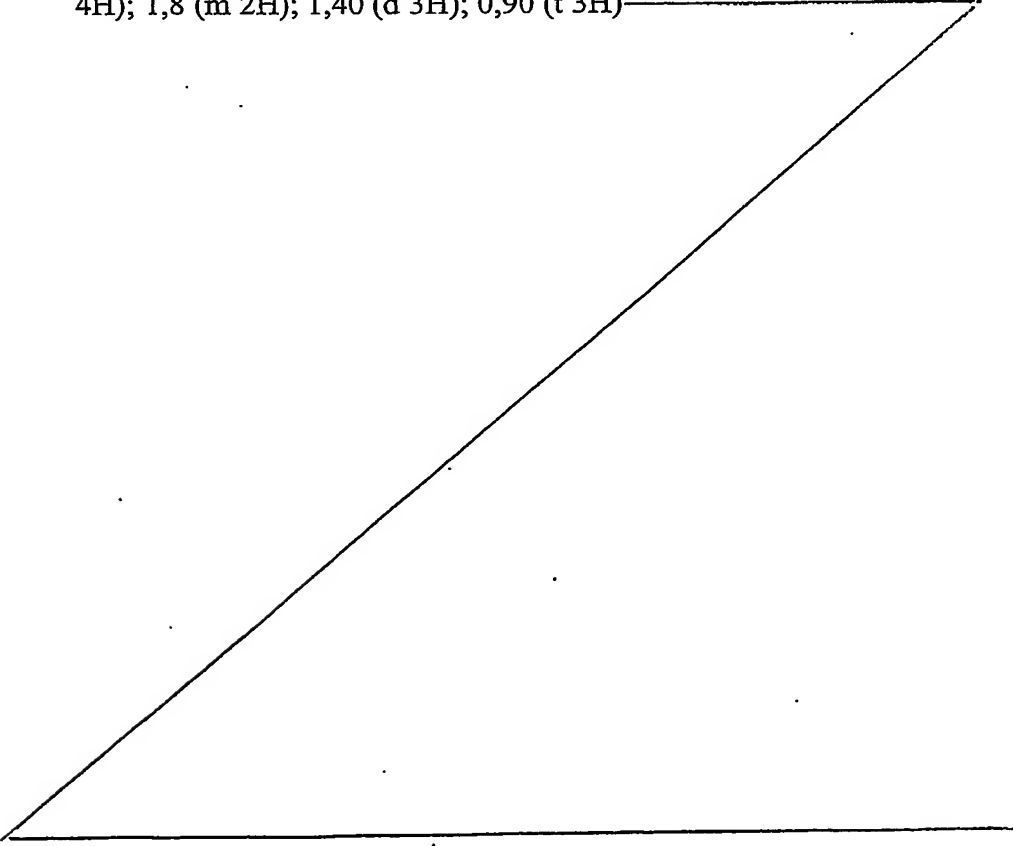
## ESEMPIO N. 18

VGR

Operando come descritto nell'esempio n. 17 ed utilizzando l'intermedio attivato *cis*( $\pm$ )-[2-(piridin-4-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-diosso-4-ilmetil]-4-toluensulfonato, ottenuto come descritto nell'esempio n.2, si ottenne *cis*( $\pm$ )-4-{4-[4-{4-[2-(1-ossi-piridin-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-metossi]fenil}piperazin-1-il]-fenil}-2-[(1,R/S)-1-metilpropil)-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one (p.f.= 213-216°C).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz):

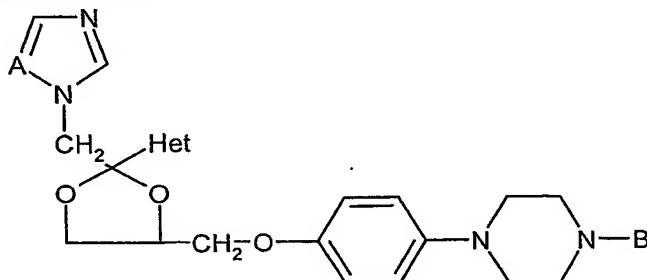
$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )= 8,25(s 1H); 8,15 (d 2H); 7,95 (s 1H); 7,60 (s 1H); 7,45 (d 2H); 7,35 (d 2H); 7,15 (d 2H); 6,90 (d 2H); 6,65 (d 2H); 4,5 (s 2H); 4,3 (m 2H); 4,1 (m 1H); 3,9 (m 3H); 3,35(m 4H); 3,25 (m 4H); 1,8 (m 2H); 1,40 (d 3H); 0,90 (t 3H)



AS

## RIVENDICAZIONI

1. Un composto scelto dal gruppo costituito dai derivati azolici aventi la formula generale

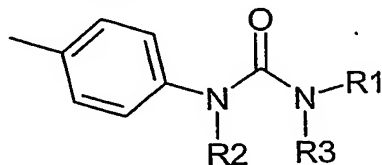


compresi i suoi sali con acidi farmaceuticamente accettabili, le sue forme N-ossido ed i suoi isomeri stereochimici, dove:

A è uguale a N o CH;

Het è un radicale eterociclico aromatico contenente uno o più atomi di O, N o S, eventualmente sostituito con uno o più anelli aromatici di 5 o 6 termini;

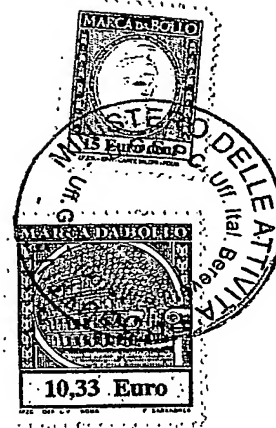
B è un residuo alcanoico contenente da 1 a 6 atomi di carbonio oppure è un residuo di formula



dove:

R1 è idrogeno oppure un residuo alchilico contenente da 1 a 6 atomi di carbonio, lineare o ramificato, eventualmente sostituito in una o più posizioni da gruppi ossidrilici;

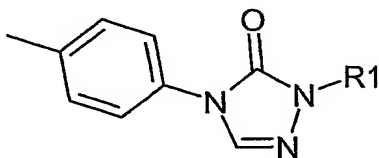
R2 ed R3, presi separatamente, sono idrogeno o un alchile di 1-4 atomi di carbonio oppure, presi insieme, sono un radicale bivalente



RF

di formula  $-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

2. Un composto secondo la rivendicazione 1 nel quale A è un atomo di azoto.
3. Un composto secondo una delle precedenti rivendicazioni nel quale Het è scelto tra: piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, tiofene, ossazolo, tioazolo, pirrolo, pirazolo, imidazolo, triazolo e tutti i corrispondenti derivati di fusione di due o più anelli o con uno o più anelli benzenici
4. Un composto secondo una delle precedenti rivendicazioni nel quale B è formile, acetile o propanoile.
5. Un composto secondo una delle precedenti rivendicazioni nel quale B ha formula:

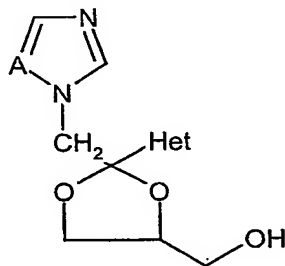


dove R1 è idrogeno oppure un residuo alchilico contenente da 1 a 6 atomi di carbonio, lineare o ramificato, eventualmente sostituito in una o più posizioni da gruppi ossidrilici.

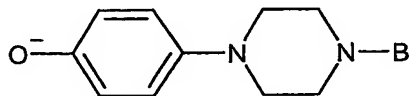
6. Un composto scelto dal gruppo costituito da cis-4-{4-[4-{4-[2-(2-piridinil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dirossolan-4-il-metossi]fenil}-1-piperazinil]-fenil}-2-(1-metil)-propil-2,4-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one, i suoi sali con acidi farmaceuticamente accettabili ed i suoi isomeri stereochimici.
7. Un composto secondo le rivendicazioni 1 - 6 per uso come medicamento.

110

8. Uso di un composto secondo le rivendicazioni 1 - 6 per la preparazione di una formulazione farmaceutica per la cura di infezioni fungine o batteriche.
9. Uso secondo la rivendicazione 8 la cura di infezioni da *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*.
10. Una composizione farmaceutica contenente un composto secondo le rivendicazioni 1-6, da solo o in combinazione con almeno un altro principio attivo, unitamente ad uno o più eccipienti e/o coadiuvanti farmaceuticamente accettabili.
11. Un processo per la preparazione di un composto secondo le rivendicazioni 1 - 6 in cui un composto di formula III

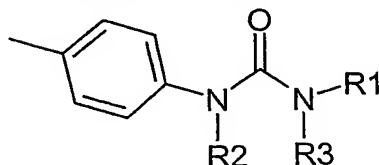
Formula (III)

dove: A è uguale a N o CH e Het è un radicale eterociclico aromatico contenente uno o più atomi di O, N o S, eventualmente sostituito con uno o più anelli aromatici di 5 o 6 termini;  
viene fatto reagire con un composto di formula,

Formula (IV)

dove: B è un residuo alcanoico contenente da 1 a 6 atomi di

carbonio oppure è un residuo di formula



dove: R1 è idrogeno oppure un residuo alchilico contenente da 1 a 6 atomi di carbonio, lineare o ramificato, eventualmente sostituito in una o più posizioni da gruppi ossidrilici; R2 ed R3, presi separatamente, sono idrogeno o un alchile di 1-4 atomi di carbonio oppure, presi insieme, sono un radicale bivalente di formula – CH=N-, -N=CH-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Il Mandatario

Dr. Roberto Pistolesi

della Dragotti & Associati Srl

(Iscr. Albo No. 853)

RP/ac

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**